

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Januar 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/01956 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05848
- (22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juni 2000 (23.06.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 30 454.8 2. Juli 1999 (02.07.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
D-67061 Ludwigshafen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROSENBERG, Jörg
[DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE).
- (74) Anwalt: GOLDSCHIED, Bettina; BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, JP, US.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- Veröffentlicht:
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 01/01956 A2

(54) Title: SOLID PREPARATIONS CONTAINING PAROXETINE.

(54) Bezeichnung: FESTE PAROXETIN ENTHALTENDE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to solid or semi-solid preparations of paroxetine or one of the physiologically acceptable salts thereof in the form of a molecular-disperse distribution of paroxetine in a pharmaceutically acceptable matrix material.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft feste oder halbfeste Zubereitungen von Paroxetin oder einem seiner physiologisch akzeptablen Salze in Form einer molekulardispersen Verteilung des Paroxetins in einem pharmazeutisch akzeptablen Matrixmaterial.

Feste Paroxetin enthaltende Zubereitungen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft feste oder halbfeste Zubereitungen von Paroxetin oder einem seiner physiologisch aktiven Salze in Form einer molekulardispersen Verteilung in einem pharmazeutisch akzeptablen Matrixmaterial. Weiterhin

10 betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen.

Paroxetin ist der generische Name für (-)-trans-4-(4'-fluor-phenyl)-3-(3,4'-methylenedioxyphenoxymethyl)-piperidin, welches

15 beispielsweise in der US-A 4 007 196 beschrieben ist.

Paroxetin gehört zur Klasse der 5-Hydroxytryptamin-Inhibitoren und wird als Antidepressivum verwendet.

Aufgrund seiner Basizität wird Paroxetin zur therapeutischen

20 Anwendung in Form seiner Säureadditionssalze eingesetzt, insbesondere in Form des physiologisch besonders akzeptablen Hydrochlorids. Allerdings weist Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrid eine Neigung zur Polymorphie auf. So werden in der DE-C 196 03 797 vier polymorphe Formen des Paroxetin-Hydro-

25 chlorid-Anhydrids beschrieben. Polymorphe Formen sind in der therapeutischen Anwendung aber insofern problematisch, als unterschiedliche Polymorphe unterschiedliche Löslichkeiten und Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zur Folge haben können.

30 Eine Lösung des Polymorphie-Problems kann darin bestehen, den Wirkstoff in amorpher Form bereitzustellen. So ist in der WO 99/16440 die Herstellung amorpher, also nicht-kristalliner, Paroxetin-Hydrochlorid-Formulierungen durch Lösen in einer Hydroxyl-Gruppen enthaltenden Verbindung wie Ethanol und an-

35 schließende Entfernung dieser Verbindung beschrieben. Ebenso wird in der EP-A 0 810 224 die Herstellung von amorphem Paroxetin-Hydrochlorid durch Lösen des Wirkstoffs in Wasser oder einem niederen Alkohol mit anschließender Entfernung des Lösungsmittels, beispielsweise durch Sprühtrocknung, beschrieben.

40

Feststoffdispersionen, also homogene feinstdisperse Phasen, von zwei oder mehreren Feststoffen sowie ihr Sonderfall der sogenannten "festen Lösungen" (molekulardisperse Systeme) sowie ihr Einsatz in der pharmazeutischen Technologie sind allgemein

45 bekannt (vgl. Chiou und Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)).

In der WO 99/00131 ist die Herstellung fester Dispersionen schwer wasserlöslicher Substanzen mit Hilfe eines Lösemittelverfahrens oder eines Schmelzverfahrens beschrieben. Danach kann beispielsweise eine feste Dispersion von Paroxetin-Hydrochlorid in einem festen Trägermaterial erzeugt werden, indem die freie Paroxetin-Base in Gegenwart des Trägermaterials geschmolzen und dann die Schmelze mit trockenem Chlorwasserstoffgas durchspült wird. Anschließend wird die Schmelze beispielsweise durch Stehenlassen über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt und gemahlen. Allerdings ist die in diesem Dokument beschriebene Verfahrensweise eher auf den Labormaßstab beschränkt und läßt im Hinblick auf die Homogenität der Mischungen noch zu wünschen übrig. Hinzu kommt, daß das chemisch sehr reaktive Chlorwasserstoffgas mit den Hilfsstoffen reagieren und toxikologisch bedenkliche Reaktionsprodukte bilden kann.

Aus der EP-A 665 009 ist bekannt, daß man den Kristallzustand von Wirkstoffen durch Verarbeitung in einem Schneckenextruder ändern kann, wobei die Wirkstoffe im wesentlichen ohne weitere Hilfsstoffe verarbeitet werden.

Weiterhin ist aus der EP-A 760 654 bekannt, daß man Säureadditionssalze direkt mit Hilfe eines Schmelzextrusionsverfahrens durch Umsetzung der freien Base in Gegenwart eines Salzes herstellen kann.

Aus der WO 99/26625 sind Formulierungen von Paroxetin bekannt, bei denen der Wirkstoff in einem Copolymer gelöst und mit einem geschmolzenen Polymer vermischt wird. Solche Formulierungen können auch extrudiert werden. Allerdings neigen solche Formulierungen aufgrund der Verwendung eines Cosolvens zur Rekristallisation.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, verbesserte Zubereitungen von Paroxetin und dessen physiologisch akzeptablen Salzen zu finden, die zum einen das Problem der Polymorphie vermeiden helfen, zum anderen aber auch eine verbesserte Löslichkeit und Lagerstabilität des an sich schlecht löslichen Wirkstoffs Paroxetin aufweisen. Weiterhin war es Aufgabe der Erfindung, ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen zur Verfügung zu stellen.

Demgemäß wurden feste Zubereitungen des Paroxetins und seiner physiologisch akzeptablen Salze gefunden, in denen der Wirkstoff molekulardispers in einem pharmazeutisch akzeptablen Trägermaterial eingebettet ist, welches ein vollsynthetisches Polymer mit einer Glasübergangstemperatur von $>90^{\circ}\text{C}$ enthält.

Die Zubereitungen können auch halbfest sein, jedoch sind feste Formen bevorzugt.

Als pharmazeutisch akzeptable Salze des Paroxetins kommen neben
5 Salzen wie beispielsweise dem Fumarat oder dem Maleat vor allem das Hydrochlorid sowie das entsprechende Hydrochlorid-Anhydrat in Betracht.

Als pharmazeutisch akzeptable Matrix- oder Trägermaterialien
10 kommen grundsätzlich alle Materialien in Betracht, die sich mit Hilfe eines Schmelzverfahrens zu einer homogenen Matrix mit dem Wirkstoff verarbeiten lassen.

Geeignete Matrixpolymere weisen im wasserfreien Zustand eine
15 Glasübergangstemperatur $>90^{\circ}\text{C}$, bevorzugt >90 bis 110°C , auf und sind vollsynthetische Polymere. In Betracht kommen vor allem thermoplastisch verarbeitbare wasserlösliche Polymere wie die Homo- oder Copolymere des N-Vinylpyrrolidons mit K-Werten nach Fikentscher im Bereich von 19 bis 100.

20

Bevorzugte Matrixmaterialien sind Polyvinylpyrrolidone oder Copolymere aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat wie VP/VAc 60/40 (Copovidon).

25 Weiterhin können der Matrix noch übliche pharmazeutische Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Trennmittel, Sprengmittel, Stabilisatoren, Mittel zur Geschmacksverbesserung, Antioxidantien oder Farbstoffe zugegeben werden.

30 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können das Paroxetin oder eines seiner Salze in Mengen von 0,1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthalten.

35 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt bevorzugt mit Hilfe eines Schmelzverfahrens, insbesondere durch Herstellung und Verarbeitung der Schmelze mit Hilfe eines Schneckenextruders.

40 Die Herstellung kann derart erfolgen, daß zunächst eine pulverförmige Vormischung sämtlicher Einsatzstoffe hergestellt und in einen Schneckenextruder eingebracht wird. Unter Einbringung von Scherkräften und thermischer Energie wird diese Vormischung zu einer homogenen Schmelze verarbeitet und anschließend der Form-
45 gebung unterworfen. Die Herstellung der Schmelze erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 80 bis 100°C , bevorzugt 80 bis 150°C . Man kann auch zunächst nur die Matrixmaterialien

aufschmelzen und dann den Wirkstoff durch geeignete Vorrichtungen zudosieren.

- Als Schneckenextruder wird vorzugsweise ein gleichsinnig drehender Doppelschneckenextruder eingesetzt. Die so erzeugte homogene Schmelze kann entweder durch eine Düse oder eine Lochplatte extrudiert werden, oder auch über den offenen Extruderkopf gefördert werden und dabei gegebenenfalls durch im Schneckenkanal angeordneten Mahlelemente direkt als Granulat gefördert werden.
- 10 Weiterhin kann die Formgebung nach den üblichen Abschlagtechniken erfolgen, beispielsweise durch Heißabschlag oder Kaltabschlag oder durch Druckluftabschlag.

- Die Formgebung der extrudierten, noch thermoplastischen Schmelze kann auch dergestalt erfolgen, daß der extrudierte Strang zwischen gegenläufig rotierende Kalanderwalzen mit Vertiefungen geführt wird, wobei direkt Tablettenformen erzeugt werden können.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt vorzugsweise in Abwesenheit von Lösungsmitteln. Sollten die Einsatzstoffe jedoch Lösungsmittel enthalten, so können diese im Extruder durch Anlegen eines Vakuums entfernt werden. Auf diese Weise läßt sich auch im eingesetzten Wirkstoff noch enthaltenes Kristallwasser entfernen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise flüchtige organische Lösungsmittel oder Wasser.

- Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Herstellung des Paroxetin-Salzes durch gemeinsame Verarbeitung der freien Base Paroxetin zusammen mit einer zur Bildung eines entsprechenden Säureadditionssalzes geeigneten Verbindung sowie den entsprechenden Matrixmaterialien mit Hilfe eines Schmelzextrusionsprozesses in einem Schneckenextruder. Bevorzugt wird zur Herstellung des entsprechenden Hydrochlorids als salzbildende Komponente Ammoniumchlorid eingesetzt.

- 35 Bevorzugt sind erfindungsgemäß Zubereitungen mit schneller Freisetzung des Wirkstoffs. Schnell freisetzend bedeutet, daß die Wirkstofffreisetzung, gemessen in einer Paddle-Apparatur, bei pH 1,2, 50 Upm und 37°C, nach 30 min. mindestens 80 % beträgt.

- 40 Die erfindungsgemäßen festen Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in molekulardisperser Form in einer Matrix eingebettet. Die Matrix verhält sich wie ein echtes Lösungsmittel, d.h. jedes Wirkstoffmolekül wird von Molekülen der Matrixmaterialien umgeben. Optisch ist dies daran zu erkennen, daß die entstehenden erkalteten Schmelzen transparent sind. Dieser molekulardisperse Zustand der erkalteten Schmelze ist zudem auch thermodynamisch

stabil, d.h. es kommt nicht zu Rekristallisationsvorgängen. Als Folge der molekulardispersen Verteilung des Wirkstoffs in der Matrix weisen die Zubereitungen eine schnelle gleichförmige Wirkstofffreisetzung auf: nach 30 min. ist der Wirkstoff im wesentlichen aus der erstarrten Schmelze freigesetzt.

Untersucht man die extrudierten Schmelzen mit Hilfe der Differential Scanning Calorimetry (DSC), so sind keine Schmelzsignale im Bereich des Wirkstoff-Schmelzpunkts mehr zu beobachten. Im Falle von polymeren Matrixmaterialien lassen sich lediglich breite Polymer-Glasübergangsstufen erkennen.

Erfindungsgemäß kann auch bereits amorphes Paroxetin oder dessen Salze eingesetzt werden. Die amorphen Formen lösen sich schneller in der Matrix, da keine Gitterenergie zum Schmelzen aufgebracht werden muß. Damit kann die Verarbeitung bei niedrigeren Temperaturen erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind zudem auch stabil gegen Feuchtigkeitseufnahme, d.h. es findet keine Rekristallisation statt. Dies ist umso erstaunlicher, als extreme hydrophile Polymere eingesetzt werden. Die Produkte weisen auch eine verbesserte Lagerstabilität auf. Überraschenderweise läßt sich das Paroxetin auch trotz der empfindlichen Acetal-Schutzgruppe unzer- setzt extrudieren. Dies ist umso überraschender als PVP und seine Copolymere einen sauren pH aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in Form von Granulaten erhalten werden und als solche in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt werden, oder wie bereits geschildert, direkt zu Tablettenformen kalandriert werden oder auch als halbfeste Zubereitungen in Kapseln abgefüllt werden.

Beispiele

Verarbeitet wurden Pulvervormischungen der folgenden Zusammensetzung, wobei jeweils wasserfreies Paroxetin-Hydrochlorid eingesetzt wurde:

Beispiel 1

Paroxetin-Hydrochlorid	30 Gew.-%
Copovidon	70 Gew.-%
feindisperse Kieselsäure	
(1 Gew.-% bez. auf	
Wirkstoff/Polymer)	

Die Pulvervormischung wurde in einem Doppelschneckenextruder mit einem Förderschneckendurchmesser von 16 mm bei einer Materialtemperatur von 145°C aufgeschmolzen und extrudiert. Die erhaltene leicht gelbliche transparente Schmelze blieb auch nach Abkühlen transparent. Auch nach 9 Monaten Lagerung bei 40°C und 45 % relativer Luftfeuchte blieb die Transparenz erhalten.

Beispiel 2

- 10 Eine Mischung gemäß Beispiel 1 wurde analog durch eine Rundstrangdüse mit einem Durchmesser von 3 mm ausgetragen. Zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung wurden die erkalteten, transparenten Strangstücke in Stücke mit einem Gewicht von 133 mg abgeteilt (Paroxetin-Hydrochlorid-Gehalt von 40 mg). Die Freisetzung wurde gemäß USP XXII bei pH 1,2, 50 Upm und 37°C in einer Paddle-Apparatur bestimmt:

	Zeit [min]	Wirkstofffreisetzung [Gew.-%]
	0	0
20	5	19
	10	42
	20	82
	30	96
	60	99

25

Beispiel 3

Herstellung von Tabletten

- Hergestellt wurden bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einem Tablettengewicht von 200 mg durch Verpressen der Einsatzstoffe in einer konventionellen Tablettenpresse (Exzenterpresse Fette E2) bei einem Preßdruck von 6,5 kN. Die Tablette wies die nachstehende Zusammensetzung auf:

35	Paroxetinhydrochlorid-Extrudat gem. Bsp. 1	38 Gew.-%
	Mikrokristalline Cellulose	15 Gew.-%
	Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei)	35 Gew.-%
	Na-Croscarmellose	10 Gew.-%
	Hochdisperses Siliciumdioxid	1 Gew.-%
40	Magnesiumstearat	1 Gew.-%

Die Tabletten waren in Wasser bei 37°C in 5 min komplett verfallen.

45

Patentansprüche

1. Feste oder halbfeste Zubereitungen von Paroxetin oder einem
5 seiner physiologisch akzeptablen Salze in Form einer mole-
kulardispersen Verteilung des Paroxetins in einem pharma-
zeutisch akzeptablen Matrixmaterial, welches ein voll-
synthetisches Polymer mit einer Glasübergangstemperatur
>90°C enthält.
- 10 2. Zubereitung nach Anspruch 1, enthaltend Paroxetin-Hydro-
chlorid.
- 15 3. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 mit einer Wirk-
stofffreisetzung von mindestens 80 % nach 30 min.
- 20 4. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem
der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man das
Paroxetin oder eines seiner Salze und das Matrixmaterial in
einem Schneckenextruder zu einer homogenen Schmelze vermischt
und anschließend der Formgebung unterwirft.
- 25 5. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung einer Zubereitung
des Paroxetin-Hydrochlorids, dadurch gekennzeichnet, daß man
Paroxetin mit Ammoniumchlorid und den Matrixmaterialien zu
einer homogenen Schmelze verarbeitet.
- 30 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß
man amorphes Paroxetin oder eines seiner physiologisch
akzeptablen Salze einsetzt.

35

40

45

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 22 March 2001 (22.03.01)	
International application No. PCT/EP00/05848	Applicant's or agent's file reference 0480/001221
International filing date (day/month/year) 23 June 2000 (23.06.00)	Priority date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)
Applicant ROSENBERG, Jörg et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

24 January 2001 (24.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Charlotte ENGER Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

WO 01/01956 A3

Translation
10/019049

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

6

Applicant's or agent's file reference 0480/001221	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/05848	International filing date (day/month/year) 23 June 2000 (23.06.00)	Priority date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/00		
Applicant KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u> </u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 January 2001 (24.01.01)	Date of completion of this report 09 April 2001 (09.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/05848

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-6, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-6, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/05848

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The subject matter of the independent Claims 1 (preparation) and 4 (method for production) is novel as defined under PCT Article 33(2). None of the documents cited in the international search report discloses a preparation (or a method for its production) in which paroxetine (or a salt) is dispersed in a molecularly disperse distribution in a matrix material which contains a fully synthetic polymer with a glass transition temperature of $>90^{\circ}\text{C}$.

The problem to be solved by the present invention can be regarded as providing a composition (production method) containing paroxetine which has an improved solubility and storage stability without polymorphism. The solution is a preparation in which paroxetine (or a salt) is distributed in a molecularly disperse distribution in a matrix material which contains a fully synthetic polymer with a glass transition temperature of $>90^{\circ}\text{C}$. None of the documents cited in the international search report gives the person skilled in the art any indication which would suggest the solution of the problem according to the invention. The subject matter of Claims 1 to 6 is therefore regarded as inventive in relation to the prior art cited in the international search report (PCT Article

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/05848

33(3)).

The subject matter of Claims 1 to 6 is industrially applicable and therefore satisfies the requirements of PCT Article 33(4).

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Januar 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/01956 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4525,
9/20, 9/48, A61P 25/24, A61K 9/08

D-68199 Mannheim (DE). LIEPOLD, Bernd [DE/DE];
U1.8, D-68161 Mannheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05848

(74) Anwalt: KINZEBACH, Werner; Reitstötter, Kinzebach
& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. Juni 2000 (23.06.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, JP,
US.

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:

199 30 454.8

2. Juli 1999 (02.07.1999)

DE

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): KNOLL AKTIENGESellschaft [DE/DE];
D-67061 Ludwigshafen (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:

12. Juli 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): ROSENBERG, Jörg
[DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE).
BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95A,

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*



WO 01/01956 A3

(54) Title: SOLID PREPARATIONS CONTAINING PAROXETINE

(54) Bezeichnung: FESTE PAROXETIN ENTHALTENDE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to solid or semi-solid preparations of paroxetine or one of the physiologically acceptable salts thereof in the form of a molecular-disperse distribution of paroxetine in a pharmaceutically acceptable matrix material.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft feste oder halbfeste Zubereitungen von Paroxetin oder einem seiner physiologisch akzeptablen Salze in Form einer molekulardispersen Verteilung des Paroxetins in einem pharmazeutisch akzeptablen Matrixmaterial.

Feste Paroxetin enthaltende Zubereitungen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft feste oder halbfeste Zubereitungen von Paroxetin oder einem seiner physiologisch aktiven Salze in Form einer molekulardispersen Verteilung in einem pharmazeutisch akzeptablen Matrixmaterial. Weiterhin
10 betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen.

Paroxetin ist der generische Name für (-)-trans-4-(4'-fluor-phenyl)-3-(3,4'-methylenedioxyphenoxymethyl)-piperidin, welches
15 beispielsweise in der US-A 4 007 196 beschrieben ist.

Paroxetin gehört zur Klasse der 5-Hydroxytryptamin-Inhibitoren und wird als Antidepressivum verwendet.

- Aufgrund seiner Basizität wird Paroxetin zur therapeutischen
20 Anwendung in Form seiner Säureadditionssalze eingesetzt, insbesondere in Form des physiologisch besonders akzeptablen Hydrochlorids. Allerdings weist Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrid eine Neigung zur Polymorphie auf. So werden in der DE-C 196 03 797 vier polymorphe Formen des Paroxetin-Hydro-
25 chlorid-Anhydrids beschrieben. Polymorphe Formen sind in der therapeutischen Anwendung aber insofern problematisch, als unterschiedliche Polymorphe unterschiedliche Löslichkeiten und Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zur Folge haben können.
- 30 Eine Lösung des Polymorphie-Problems kann darin bestehen, den Wirkstoff in amorpher Form bereitzustellen. So ist in der WO 99/16440 die Herstellung amorpher, also nicht-kristalliner, Paroxetin-Hydrochlorid-Formulierungen durch Lösen in einer Hydroxyl-Gruppen enthaltenden Verbindung wie Ethanol und an-
35 schließende Entfernung dieser Verbindung beschrieben. Ebenso wird in der EP-A 0 810 224 die Herstellung von amorphem Paroxetin-Hydrochlorid durch Lösen des Wirkstoffs in Wasser oder einem niederen Alkohol mit anschließender Entfernung des Lösungsmittels, beispielsweise durch Sprühtrocknung, beschrieben.
- 40 Feststoffdispersionen, also homogene feinstdisperse Phasen, von zwei oder mehreren Feststoffen sowie ihr Sonderfall der sogenannten "festen Lösungen" (molekulardisperse Systeme) sowie ihr Einsatz in der pharmazeutischen Technologie sind allgemein
45 bekannt (vgl. Chiou und Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)).

In der WO 99/00131 ist die Herstellung fester Dispersionen schwer wasserlöslicher Substanzen mit Hilfe eines Lösemittelverfahrens oder eines Schmelzverfahrens beschrieben. Danach kann beispielsweise eine feste Dispersion von Paroxetin-Hydrochlorid in einem festen Trägermaterial erzeugt werden, indem die freie Paroxetin-Base in Gegenwart des Trägermaterials geschmolzen und dann die Schmelze mit trockenem Chlorwasserstoffgas durchspült wird. Anschließend wird die Schmelze beispielsweise durch Stehenlassen über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt und gemahlen. Allerdings ist die in diesem Dokument beschriebene Verfahrensweise eher auf den Labormaßstab beschränkt und läßt im Hinblick auf die Homogenität der Mischungen noch zu wünschen übrig. Hinzu kommt, daß das chemisch sehr reaktive Chlorwasserstoffgas mit den Hilfsstoffen reagieren und toxikologisch bedenkliche Reaktionsprodukte bilden kann.

Aus der EP-A 665 009 ist bekannt, daß man den Kristallzustand von Wirkstoffen durch Verarbeitung in einem Schneckenextruder ändern kann, wobei die Wirkstoffe im wesentlichen ohne weitere Hilfstoffe verarbeitet werden.

Weiterhin ist aus der EP-A 760 654 bekannt, daß man Säureadditionssalze direkt mit Hilfe eines Schmelzextrusionsverfahrens durch Umsetzung der freien Base in Gegenwart eines Salzes herstellen kann.

Aus der WO 99/26625 sind Formulierungen von Paroxetin bekannt, bei denen der Wirkstoff in einem Copolymer gelöst und mit einem geschmolzenen Polymer vermischt wird. Solche Formulierungen können auch extrudiert werden. Allerdings neigen solche Formulierungen aufgrund der Verwendung eines Cosolvens zur Rekristallisation.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, verbesserte Zubereitungen von Paroxetin und dessen physiologisch akzeptablen Salzen zu finden, die zum einen das Problem der Polymorphie vermeiden helfen, zum anderen aber auch eine verbesserte Löslichkeit und Lagerstabilität des an sich schlecht löslichen Wirkstoffs Paroxetin aufweisen. Weiterhin war es Aufgabe der Erfindung, ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen zur Verfügung zu stellen.

Demgemäß wurden feste Zubereitungen des Paroxetins und seiner physiologisch akzeptablen Salze gefunden, in denen der Wirkstoff molekulardispers in einem pharmazeutisch akzeptablen Trägermaterial eingebettet ist, welches ein vollsynthetisches Polymer mit einer Glasübergangstemperatur von $>90^{\circ}\text{C}$ enthält.

Die Zubereitungen können auch halbfest sein, jedoch sind feste Formen bevorzugt.

Als pharmazeutisch akzeptable Salze des Paroxetins kommen neben
5 Salzen wie beispielsweise dem Fumarat oder dem Maleat vor allem das Hydrochlorid sowie das entsprechende Hydrochlorid-Anhydrat in Betracht.

Als pharmazeutisch akzeptable Matrix- oder Trägermaterialien
10 kommen grundsätzlich alle Materialien in Betracht, die sich mit Hilfe eines Schmelzverfahrens zu einer homogenen Matrix mit dem Wirkstoff verarbeiten lassen.

Geeignete Matrixpolymere weisen im wasserfreien Zustand eine
15 Glasübergangstemperatur $>90^{\circ}\text{C}$, bevorzugt >90 bis 110°C , auf und sind vollsynthetische Polymere. In Betracht kommen vor allem thermoplastisch verarbeitbare wasserlösliche Polymere wie die Homo- oder Copolymere des N-Vinylpyrrolidons mit K-Werten nach Fikentscher im Bereich von 19 bis 100.

20 Bevorzugte Matrixmaterialien sind Polyvinylpyrrolidone oder Copolymere aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat wie VP/VAc 60/40 (Copovidon).

25 Weiterhin können der Matrix noch übliche pharmazeutische Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Trennmittel, Sprengmittel, Stabilisatoren, Mittel zur Geschmacksverbesserung, Antioxidantien oder Farbstoffe zugegeben werden.

30 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können das Paroxetin oder eines seiner Salze in Mengen von 0,1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthalten.

35 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt bevorzugt mit Hilfe eines Schmelzverfahrens, insbesondere durch Herstellung und Verarbeitung der Schmelze mit Hilfe eines Schneckenextruders.

40 Die Herstellung kann derart erfolgen, daß zunächst eine pulverförmige Vormischung sämtlicher Einsatzstoffe hergestellt und in einen Schneckenextruder eingebracht wird. Unter Einbringung von Scherkräften und thermischer Energie wird diese Vormischung zu einer homogenen Schmelze verarbeitet und anschließend der Form-
45 gebung unterworfen. Die Herstellung der Schmelze erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 80 bis 100°C , bevorzugt 80 bis 150°C . Man kann auch zunächst nur die Matrixmaterialien

aufschmelzen und dann den Wirkstoff durch geeignete Vorrichtungen zudosieren.

Als Schneckenextruder wird vorzugsweise ein gleichsinnig drehen-
5 der Doppelschneckenextruder eingesetzt. Die so erzeugte homogene Schmelze kann entweder durch eine Düse oder eine Lochplatte extrudiert werden, oder auch über den offenen Extruderkopf gefördert werden und dabei gegebenenfalls durch im Schneckenkanal angeordneten Mahlelemente direkt als Granulat gefördert werden.

10 Weiterhin kann die Formgebung nach den üblichen Abschlagtechniken erfolgen, beispielsweise durch Heißabschlag oder Kaltabschlag oder durch Druckluftabschlag.

Die Formgebung der extrudierten, noch thermoplastischen Schmelze
15 kann auch dergestalt erfolgen, daß der extrudierte Strang zwischen gegenläufig rotierende Kalandrierwalzen mit Vertiefungen geführt wird, wobei direkt Tablettenformen erzeugt werden können.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt
20 vorzugsweise in Abwesenheit von Lösungsmitteln. Sollten die Einsatzstoffe jedoch Lösungsmittel enthalten, so können diese im Extruder durch Anlegen eines Vakuums entfernt werden. Auf diese Weise läßt sich auch im eingesetzten Wirkstoff noch enthaltenes Kristallwasser entfernen. Als Lösungsmittel eignen sich bei-
25 spielsweise flüchtige organische Lösungsmittel oder Wasser.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Herstellung des Paroxetin-Salzes durch gemeinsame Verarbeitung der freien Base Paroxetin zusammen mit einer zur
30 Bildung eines entsprechenden Säureadditionssalzes geeigneten Verbindung sowie den entsprechenden Matrixmaterialien mit Hilfe eines Schmelzextrusionsprozesses in einem Schneckenextruder. Bevorzugt wird zur Herstellung des entsprechenden Hydrochlorids als salzbildende Komponente Ammoniumchlorid eingesetzt.

35 Bevorzugt sind erfindungsgemäß Zubereitungen mit schneller Freisetzung des Wirkstoffs. Schnell freisetzend bedeutet, daß die Wirkstofffreisetzung, gemessen in einer Paddle-Apparatur, bei pH 1,2, 50 Upm und 37°C, nach 30 min. mindestens 80 % beträgt.

40 Die erfindungsgemäßen festen Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in molekulardisperser Form in einer Matrix eingebettet. Die Matrix verhält sich wie ein echtes Lösungsmittel, d.h. jedes Wirkstoffmolekül wird von Molekülen der Matrixmaterialien um-
45 geben. Optisch ist dies daran zu erkennen, daß die entstehenden erkalteten Schmelzen transparent sind. Dieser molekulardisperse Zustand der erkalteten Schmelze ist zudem auch thermodynamisch

stabil, d.h. es kommt nicht zu Rekristallisationsvorgängen. Als Folge der molekulardispersen Verteilung des Wirkstoffs in der Matrix weisen die Zubereitungen eine schnelle gleichförmige Wirkstofffreisetzung auf: nach 30 min. ist der Wirkstoff im wesentlichen aus der erstarrten Schmelze freigesetzt.

Untersucht man die extrudierten Schmelzen mit Hilfe der Differential Scanning Calorimetry (DSC), so sind keine Schmelzsignale im Bereich des Wirkstoff-Schmelzpunkts mehr zu beobachten. Im Falle von polymeren Matrixmaterialien lassen sich lediglich breite Polymer-Glasübergangsstufen erkennen.

Erfindungsgemäß kann auch bereits amorphes Paroxetin oder dessen Salze eingesetzt werden. Die amorphen Formen lösen sich schneller in der Matrix, da keine Gitterenergie zum Schmelzen aufgebracht werden muß. Damit kann die Verarbeitung bei niedrigeren Temperaturen erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind zudem auch stabil gegen Feuchtigkeitseufnahme, d.h. es findet keine Rekristallisation statt. Dies ist umso erstaunlicher, als extreme hydrophile Polymere eingesetzt werden. Die Produkte weisen auch eine verbesserte Lagerstabilität auf. Überraschenderweise läßt sich das Paroxetin auch trotz der empfindlichen Acetal-Schutzgruppe unzerstört extrudieren. Dies ist umso überraschender als PVP und seine Copolymere einen sauren pH aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in Form von Granulaten erhalten werden und als solche in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt werden, oder wie bereits geschildert, direkt zu Tablettenformen kalandriert werden oder auch als halbfeste Zubereitungen in Kapseln abgefüllt werden.

Beispiele

Verarbeitet wurden Pulvervormischungen der folgenden Zusammensetzung, wobei jeweils wasserfreies Paroxetin-Hydrochlorid eingesetzt wurde:

Beispiel 1

Paroxetin-Hydrochlorid	30 Gew.-%
Copovidon	70 Gew.-%
feindisperse Kieselsäure	
(1 Gew.-% bez. auf Wirkstoff/Polymer)	

Die Pulvervormischung wurde in einem Doppelschneckenextruder mit einem Förderschneckendurchmesser von 16 mm bei einer Materialtemperatur von 145°C aufgeschmolzen und extrudiert. Die erhaltene leicht gelbliche transparente Schmelze blieb auch nach Abkühlen transparent. Auch nach 9 Monaten Lagerung bei 40°C und 45 % relativer Luftfeuchte blieb die Transparenz erhalten.

Beispiel 2

- 10 Eine Mischung gemäß Beispiel 1 wurde analog durch eine Rundstrangdüse mit einem Durchmesser von 3 mm ausgetragen. Zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung wurden die erkalteten, transparenten Strangstücke in Stücke mit einem Gewicht von 133 mg abgeteilt (Paroxetin-Hydrochlorid-Gehalt von 40 mg). Die Freisetzung wurde gemäß USP XXII bei pH 1,2, 50 Upm und 37°C in einer Paddle-Apparatur bestimmt:

	Zeit [min]	Wirkstofffreisetzung [Gew.-%]
	0	0
20	5	19
	10	42
	20	82
	30	96
	60	99

25

Beispiel 3

Herstellung von Tabletten

- Hergestellt wurden bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einem Tablettengewicht von 200 mg durch Verpressen der Einsatzstoffe in einer konventionellen Tablettenpresse (Exzenterpresse Fette E2) bei einem Preßdruck von 6,5 kN. Die Tablette wies die nachstehende Zusammensetzung auf:

35	Paroxetinhydrochlorid-Extrudat gem. Bsp. 1	38 Gew.-%
	Mikrokristalline Cellulose	15 Gew.-%
	Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei)	35 Gew.-%
	Na-Croscarmellose	10 Gew.-%
	Hochdisperses Siliciumdioxid	1 Gew.-%
40	Magnesiumstearat	1 Gew.-%

Die Tabletten waren in Wasser bei 37°C in 5 min komplett verfallen.

45

Patentansprüche

1. Feste oder halbfeste Zubereitungen von Paroxetin oder einem
5 seiner physiologisch akzeptablen Salze in Form einer mole-
kulardispersen Verteilung des Paroxetins in einem pharma-
zeutisch akzeptablen Matrixmaterial, welches ein voll-
synthetisches Polymer mit einer Glasübergangstemperatur
>90°C enthält.
- 10 2. Zubereitung nach Anspruch 1, enthaltend Paroxetin-Hydro-
chlorid.
3. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 mit einer Wirk-
15 stofffreisetzung von mindestens 80 % nach 30 min.
4. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem
der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man das
Paroxetin oder eines seiner Salze und das Matrixmaterial in
20 einem Schneckenextruder zu einer homogenen Schmelze vermischt
und anschließend der Formgebung unterwirft.
5. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung einer Zubereitung
des Paroxetin-Hydrochlorids, dadurch gekennzeichnet, daß man
25 Paroxetin mit Ammoniumchlorid und den Matrixmaterialien zu
einer homogenen Schmelze verarbeitet.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß
man amorphes Paroxetin oder eines seiner physiologisch
30 akzeptablen Salze einsetzt.

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 00/05848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7. A61K 31/4525, 9/20, 9/48, A61P 25/24, A61K 9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7. A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 26625 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 3 June 1999 (03.06.99), abstract, page 9, line 5 - line 11; claims 1,2,4,6,7,10-14	1,2,4
E	EP 1 027 886 A (PFIZER PROD INC) 16 August 2000 (16.08.00), abstract, page 9, line 15; claims 1-24	1
Y,P		2,4
Y	DE 44 06 462 A (JENAPHARM GMBH) 31 August 1995 (31.08.95) abstract, column 3, line 1 - line 5; claims	2,4
X	WO 99 00131 A (ENDOPHARMACEUTICALS INC.) 7 January 1999 (07.01.99), abstract, page 7, line 25 - line 32, page 8, line 4 - line 17, page 9, line 19 - line 33; claims 1,2,7,8,21, 23,24	1,2,5,6
A	EP 0 214 092 A (CIBA CEIGY AG) 11 March 1987 (11.03.87) abstract	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2000 (11.09.00)

Date of mailing of the international search report

30 January 2001 (30.01.01)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

PCT/EP 00/05848

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9926625	A	03-06-1999	AU 1168099 A EP 1033986 A NO 20002590 A	15-06-1999 13-09-2000 19-07-2000
EP 1027886	A	16-08-2000	NONE	
DE 4406462	A	31-08-1995	NONE	
WO 9900131	A	07-01-1999	US 5955475 A AU 8171798 A BR 9810231 A CN 1265593 T EP 0991408 A NO 996484 A ZA 9805488 A	21-09-1999 19-01-1999 08-08-2000 06-09-2000 12-04-2000 25-02-2000 22-04-1999
EP 0214092	A	11-03-1987	DK 377986 A JP 62063519 A US 4758427 A	09-02-1987 20-03-1987 19-07-1988

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 00131 A (ENDOPHARMACEUTICALS INC.) 7. Januar 1999 (1999-01-07) Zusammenfassung Seite 7, Zeile 25 - Zeile 32 Seite 8, Zeile 4 - Zeile 17 Seite 9, Zeile 19 - Zeile 33; Ansprüche 1,2,7,8,21,23,24 ---	1,2,5,6
A	EP 0 214 092 A (CIBA GEIGY AG) 11. März 1987 (1987-03-11) Zusammenfassung -----	1-6

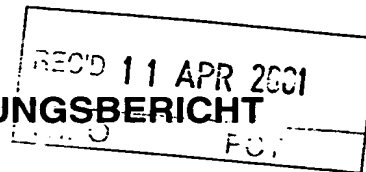
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9926625 A	03-06-1999	AU 1168099 A	15-06-1999
		EP 1033986 A	13-09-2000
		NO 20002590 A	19-07-2000
EP 1027886 A	16-08-2000	KEINE	
DE 4406462 A	31-08-1995	KEINE	
WO 9900131 A	07-01-1999	US 5955475 A	21-09-1999
		AU 8171798 A	19-01-1999
		BR 9810231 A	08-08-2000
		CN 1265593 T	06-09-2000
		EP 0991408 A	12-04-2000
		NO 996484 A	25-02-2000
		ZA 9805488 A	22-04-1999
EP 0214092 A	11-03-1987	DK 377986 A	09-02-1987
		JP 62063519 A	20-03-1987
		US 4758427 A	19-07-1988

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)





Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0480/001221	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05848	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 02/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00		
Anmelder KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 24/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.04.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Rinno, U  Tel. Nr. +49 89 2399 8651

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-6 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-6 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05848

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1 (Zubereitung) und 4 (Verfahren zur Herstellung) ist neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT. Keines der im internationalen Recherchenbericht aufgeführten Dokument offenbart eine Zubereitung (oder ein Verfahren zu deren Herstellung) in der Paroxetin (oder ein Salz) in einer molekulardispersen Verteilung in einem Matrixmaterial verteilt ist, welches ein vollsynthetisches Polymer mit einer Glasübergangstemperatur $>90^{\circ}\text{C}$ enthält.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann in der Bereitstellung eines Paroxetin haltigen Zusammensetzung (Herstellungsverfahren) die eine verbesserte Löslichkeit und Lagerstabilität und keine Polymorphie aufweist angesehen werden. Die Lösung besteht in einer Zubereitung in der Paroxetin (oder ein Salz) in einer molekulardispersen Verteilung in einem Matrixmaterial verteilt ist, welches ein vollsynthetisches Polymer mit einer Glasübergangstemperatur $>90^{\circ}\text{C}$ enthält. Keines der im Internationalen Recherchenbericht aufgeführten Dokumente enthält einen Hinweis der dem Fachmann die Lösung des Problems in der erfindungsgemäßen Weise nahelegen könnte. Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 wird deshalb gegenüber dem im Internationalen Recherchenbericht aufgeführten Stand der Technik als erfinderisch im Sinne von Artikel 33(3) PCT angesehen

Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 ist gewerblich anwendbar und erfüllt damit die Forderungen von Artikel 33(4) PCT.

6

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0480/001221	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05848	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 02/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00		
Anmelder KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 24/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.04.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Rinno, U Tel. Nr. +49 89 2399 8651 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-6 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-6 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05848

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

Zu Punkt V

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und
Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1 (Zubereitung) und 4 (Verfahren zur Herstellung) ist neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT. Keines der im internationalen Recherchenbericht aufgeführten Dokument offenbart eine Zubereitung (oder ein Verfahren zu deren Herstellung) in der Paroxetin (oder ein Salz) in einer molekulardispersen Verteilung in einem Matrixmaterial verteilt ist, welches ein vollsynthetisches Polymer mit einer Glasübergangstemperatur $>90^{\circ}\text{C}$ enthält.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann in der Bereitstellung eines Paroxetin haltigen Zusammensetzung (Herstellungsverfahren) die eine verbesserte Löslichkeit und Lagerstabilität und keine Polymorphie aufweist angesehen werden. Die Lösung besteht in einer Zubereitung in der Paroxetin (oder ein Salz) in einer molekulardispersen Verteilung in einem Matrixmaterial verteilt ist, welches ein vollsynthetisches Polymer mit einer Glasübergangstemperatur $>90^{\circ}\text{C}$ enthält. Keines der im Internationalen Recherchenbericht aufgeführten Dokumente enthält einen Hinweis der dem Fachmann die Lösung des Problems in der erfindungsgemäßen Weise nahelegen könnte. Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 wird deshalb gegenüber dem im Internationalen Recherchenbericht aufgeführten Stand der Technik als erfinderisch im Sinne von Artikel 33(3) PCT angesehen

Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 ist gewerblich anwendbar und erfüllt damit die Forderungen von Artikel 33(4) PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 00/05848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7. A61K 31/4525, 9/20, 9/48, A61P 25/24, A61K 9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7. A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 26625 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 3 June 1999 (03.06.99), abstract, page 9, line 5 - line 11; claims 1,2,4,6,7,10-14	1,2,4
E	EP 1 027 886 A (PFIZER PROD INC) 16 August 2000 (16.08.00), abstract, page 9, line 15; claims 1-24	1
Y,P		2,4
Y	DE 44 06 462 A (JENAPHARM GMBH) 31 August 1995 (31.08.95) abstract, column 3, line 1 - line 5; claims	2,4
X	WO 99 00131 A (ENDOPHARMACEUTICALS INC.) 7 January 1999 (07.01.99), abstract, page 7, line 25 - line 32, page 8, line 4 - line 17, page 9, line 19 - line 33; claims 1,2,7,8,21, 23,24	1,2,5,6
A	EP 0 214 092 A (CIBA CEIGY AG) 11 March 1987 (11.03.87) abstract	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2000 (11.09.00)

Date of mailing of the international search report

30 January 2001 (30.01.01)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4525 A61K9/20 A61K9/48 A61P25/24 A61K9/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 26625 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 3. Juni 1999 (1999-06-03) Zusammenfassung Seite 9, Zeile 5 - Zeile 11; Ansprüche 1,2,4,6,7,10-14 ---	1,2,4
E	EP 1 027 886 A (PFIZER PROD INC) 16. August 2000 (2000-08-16) Zusammenfassung Seite 9, Zeile 15; Ansprüche 1-24 ---	1
Y,P	---	2,4
Y	DE 44 06 462 A (JENAPHARM GMBH) 31. August 1995 (1995-08-31) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 1 - Zeile 5; Ansprüche ---	2,4
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30. 01. 2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Krenn

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu dieser Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05848

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9926625 A	03-06-1999	AU 1168099 A EP 1033986 A NO 20002590 A	15-06-1999 13-09-2000 19-07-2000
EP 1027886 A	16-08-2000	KEINE	
DE 4406462 A	31-08-1995	KEINE	
WO 9900131 A	07-01-1999	US 5955475 A AU 8171798 A BR 9810231 A CN 1265593 T EP 0991408 A NO 996484 A ZA 9805488 A	21-09-1999 19-01-1999 08-08-2000 06-09-2000 12-04-2000 25-02-2000 22-04-1999
EP 0214092 A	11-03-1987	DK 377986 A JP 62063519 A US 4758427 A	09-02-1987 20-03-1987 19-07-1988